

О.Л. Карташова, С.Б. Киргизова

Медико-биологические аспекты стафилококкового бактерионосительства

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург

Бактерионосительство – одна из распространенных форм функционирования биологической системы «паразит-хозяин». Бактерионосительство как функция системы «паразит – хозяин», - одна из природных иллюстраций закона единства и борьбы противоположностей, где параллельная эволюция хозяина и паразита – основной инструмент совершенствования этой системы [6].

Оценка бактерионосительства существенно зависит от подхода. Так, с биологических позиций, бактерионосительство – эволюционно прогрессивная форма симбиоза, определяющая развитие и взаимоадаптацию живых систем [17]. С точки зрения медицинской (эпидемиологической), это форма инфекции – источник заражения, несущий гибель части популяции хозяев, что резко актуализирует эту проблему для существования самого человека со всеми вытекающими отсюда последствиями [6]. Все два подхода имеют право на существование, но, естественно, преследуют разные цели.

В полной мере это относится к представителям рода *Staphylococcus*. С общебиологических позиций, бактерионосительство которых, может быть оценено, как вариант участия в формировании микробиоценозов тела человека. В тоже время важное клиническое значение стафилококкового бактерионосительства определяется процессом транслокации стафилококков с наружных покровов и слизистых оболочек во внутреннюю среду организма хозяина с развитием широкого спектра заболеваний [34].

На этом фоне некоторым компромиссом выглядит мнение о возможности разграничения состояния носительства и статуса сочлена нормобиоценоза в зависимости от вида обнаруживаемых при этом микроорганизмов. Применительно к наиболее клинически значимым коагулазоположительным видам (в первую очередь *S. aureus*) обычно употребляется термин «стафилококковое бакте-

рионосительство», а обнаруживаемые в тех же экологических нишах коагулазоотрицательные виды оцениваются как нормофлора [10].

Очевидно, что для выяснения природы стафилококкового бактерионосительства необходимо понимание условий формирования его резидентного (персистирующего) варианта. При этом принципиальный подход к решению данного вопроса базируется на наличие у резидентной стафилококковой микрофлоры факторов персистенции, обеспечивающих ее адаптацию к условиям существования, в то время как штаммы, лишённые данных признаков, относительно быстро элиминируются защитными механизмами организма хозяина [3].

Пусковым этапом в формировании стафилококкового бактерионосительства, является адгезия стафилококков на клетках слизистой эпителия, определяемая межклеточными взаимодействиями различной природы: водородными и ван-дер-ваальсоновыми силами, стереохимическими связями, электростатическими и гидрофобными взаимодействиями. Для стафилококков на первом этапе – неспецифической адгезии – большое значение придается электростатическим взаимодействиям поверхностных структур. Следующий этап – процесс специфической адгезии – также может модифицироваться или быть опосредован изменением физико-химических поверхностных свойств бактерий. В основе механизма специфической адгезии – взаимодействие поверхностных структур бактерий – лигандов, комплементарных соответствующим рецепторам (гликопротеинам, гликолипидам) мембран эпителиальных клеток, причем возможна трансформация под действием бактериальной клетки поверхностных структур клетки-хозяина, облегчающая лигандрецепторное взаимодействие [7].

В результате адгезии на эпителиальном пласте стафилококк оказывается в микроокружении, со стороны которого испытывает конкуренцию за сайты прикрепления и трофические субстраты, а также антагонистическое воздействие ферментативных и бактериоциноподобных факторов [10]. Для обеспечения эффективной колонизации хозяина стафилококку необходимы как устойчивость к подобным антибиотическим воздействиям, так и способность к образо-

ванию собственных внеклеточных продуктов с антимикробной направленностью [20].

Необходимым условием формирования стафилококкового бактерионосительства является нарушение стабильности микробного биоценоза слизистой оболочки переднего отдела носа: изменение качественного и количественного состава нормальной микрофлоры [4]. Анализ качественного и количественного состава микробиоценозов резидентных бактерионосителей показал, что увеличение доли *S.aureus* ведет к сокращению количества и разнообразия других симбионтов, вплоть до их полного исчезновения [22]. В эконисе резидентных стафилококковых бактерионосителей наиболее интенсивно (в 54,3% случаев) осуществлялась селекция стафилококков с комплексом факторов персистенции, вирулентности и антагонизма, тогда как от транзиторных бактерионосителей подобных биоваров высевалось в 1,6 раза меньше [24]. Именно количественные и качественные нарушения состава микрофлоры резко увеличивают длительность бактерионосительства [19].

Еще одно условие для формирования резидентного носительства - устойчивость стафилококков к действующим в данной экологической нише санационным механизмам организма хозяина [10]. Вместе с тем, микроорганизмы способны инактивировать/связывать многие из компонентов антимикробной защиты слизистых макроорганизма [31].

Обнаружена прямая зависимость между антилизоцимной активностью патогенов и длительностью их персистирования в организме бактерионосителей: от резидентных стафилококковых бактерионосителей в отличие от транзитных в 11,5 раза чаще выделялись штаммы *Staphylococcus aureus* с АЛА [26].

При определении антикомплементарной активности у штаммов золотистых и эпидермальных стафилококков, выделенных от резидентных и транзитных бактерионосителей, установлена высокая частота распространения АКА с высоким уровнем выраженности признака у штаммов, выделенных от резидентных бактерионосителей [18].

Наличие иммуноглобулинов на поверхности слизистых оболочек организма, как синтезируемых местным лимфоидным аппаратом (Ig A, а возможно Ig M), так и поступающих путем трансудации из сыворотки крови (Ig G и Ig A) [12] обуславливает необходимость наличия у стафилококков антииммуноглобулиновой активности. При изучении механизмов формирования длительного носительства *S.aureus* показано, что в условиях противостояния факторам местного иммунитета, способности бактерий ослаблять защитные механизмы слизистых, происходит селекция штаммов золотистого стафилококка с высокой пенетрантностью и экспрессией sIgA-протеазной активности, способствующей длительной персистенции данных изолятов [14].

При анализе биологических характеристик изолятов *S. aureus* [14], выделенных со слизистой носа, установлено, что у резидентных бактерионосителей, по сравнению с транзитными, чаще высевались штаммы, обладающие антилактоферриновой активностью ($81,8 \pm 8,42\%$; $33,3 \pm 9,83\%$).

В настоящее время широко изучается антикарнозиновая активность стафилококков [3,5]. Показано, что стафилококки, выделенные от бактерионосителей, обладают наиболее высокой способностью к инаktivации карнозина по сравнению с изолятами при гнойно-воспалительных заболеваниях, поскольку наибольшее количество дипептида карнозина содержится в обонятельном эпителии слизистой оболочки передних носовых ходов [29], являющихся природным эпитопом для стафилококков при бактерионосительстве.

В ряде работ проведен комплексный анализ группы персистентных свойств стафилококков, направленных на инаktivацию ряда факторов естественной противoinфекционной резистентности [5,9,14,18]. По всей видимости, секретлируемые факторы бактерий, обеспечивающие им персистирование в организме, наряду с механизмами уклонения патогенов от системы иммунитета хозяина [28] следует рассматривать в качестве ключевых компонентов этапа персистенции микроорганизмов в патогенезе бактерионосительства.

Расшифровка патогенеза этого состояния создает предпосылки для управления механизмами его формирования, а, следовательно, разработки эф-

фективных способов осуществления профилактики/санации бактерионосительства.

В качестве показаний для проведения санационных мероприятий на первый план выдвигается не столько этиологические особенности данного состояния, связанного с переживанием на слизистой оболочке верхних дыхательных путей *S.aureus*, *S. epidermidis* или какого-либо иного вида стафилококков, сколько более принципиальные критерии, определяющие опасность данного состояния для самого носителя или его окружения [10].

Показано, что стафилококки способные продуцировать протеиназы с широкой субстратной специфичностью, расщепляющие в тестах *in vitro* такие белки как коллаген, лизоцим, иммуноглобулины всех классов [33], нарушают локальные процессы иммунорегуляции [30,32] и влияют на течение и исход инфекционного процесса.

Установлена корреляционная связь между носительством патогенных стафилококков и воспалительными процессами в верхних дыхательных путях [1]. Штаммы стафилококков, паразитирующие на слизистой оболочке переднего отдела носа, могут провоцировать развитие гайморита, что было доказано путем сравнения свойств культур, выделенных со слизистой носа и из очага поражения: совпадение идентификационных тестов отмечено в 100% случаев [8].

В клинико-экспериментальном исследовании [25], показано, что основным возбудителем фурункула носа является стафилококк, спектр биологических характеристик которого – лизоцимная, антилизоцимная, «антиинтерфероновая» активность – существенно влиял на тяжесть клинических проявлений заболевания. Анализ полученных материалов, позволяет рассматривать стафилококковое бактерионосительство как «фактор риска» развития фурункулеза носа. Изучение состояния здоровья в течение года лиц, перенесших фурункулез носа, показало, что у $53,1 \pm 8,8\%$ больных имел место рецидив заболевания при сохранении состояния бактерионосительства, которое обусловлено вегетированием на слизистой оболочке носа стафилококков, обладающих признаком антилизоцимной активностью.

Высокий уровень стафилококкового бактерионосительства был выявлен у детей, часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями, астматическим бронхитом и бронхиальной астмой, причем среди резидентных бактерионосителей, в основном, встречалось тяжелое и среднетяжелое течение заболевания [13]. Проведенное исследование микробиоценозов слизистой носа у больных аллергическим риносинуситом выявило увеличение количества штаммов стафилококков, обладающих вирулентными и персистентными свойствами, что позволило рассматривать их в качестве этиологических агентов, способных вызвать вторичные воспалительные заболевания носа и носоглотки [16].

Патогенез стафилококкового бактерионосительства связан еще и с тем, что резидентные бактерионосители, являются основными источниками возникновения стафилококковых инфекций, особенно среди детей раннего возраста и пациентов хирургических стационаров [1,23]. В связи с этим, в группу лиц подлежащих санации, должны быть включены пациенты, имеющие в анамнезе повторные стафилококковые инфекции и демонстрирующие фено- и генотипическое тождество микроорганизмов, изолированных со слизистой оболочки носовой полости и патологического материала (как доказательство эндогенного характера инфицирования), а также медицинские работники, колонизированные госпитальными полиантибиотикорезистентными штаммами стафилококка с выраженными патогенными потенциями и, таким образом, представляющие существенную угрозу для экзогенного распространения данной инфекции внутри медицинского стационаров [10].

Санация (лечение) организма от бактерионосительства – одна из труднейших проблем современной медицины [6], в связи с этим, важное практическое значение приобретает разработка эффективных и безопасных методов санации стафилококкового бактерионосительства.

В настоящее время разработаны и внедрены в практическое здравоохранение ряд препаратов для санации стафилококковых бактерионосителей: пробиотики - «Витафлор» и «Баланс-наринэ-ф» с антибактериальным эффектом

[15,21]; рекомбинантный интерлейкин- 2 или его комбинации с генно-инженерным $\alpha 2$ -интерфероном [2].

Известны способы санации бактерионосительства путем воздействия на персистентные характеристики стафилококка масляными растворами витаминов А и Е, являющимися высокоактивными средствами с антиоксидантным действием, способствующим репаративным процессам носового эпителия и подавляющим персистентные свойства микроорганизмов и препаратом электролизного водного раствора гипохлорита натрия, обладающего антимикробным действием и иммуномодулирующими свойствами [11]. Проводится санация стафилококковых бактерионосителей путем воздействия на персистентные характеристики *S.aureus* микроклимата спелеошахты [27], Данный способ не только укрепляет антиинфекционную резистентность организма, но и может использоваться для санации бактерионосителей, страдающих аллергическими заболеваниями.

Обобщая приведенные материалы, следует заключить, что стафилококковое бактерионосительство, можно рассматривать как результат паразит-хозяинных взаимоотношений, где в конечном итоге выигрывает популяция паразита и хозяина. Данная биологическая система может быть пригодна для расшифровки патогенетических особенностей формирования бактерионосительства и выявления новых механизмов в реализации этого феномена, и может служить базовой моделью системы “паразит-хозяин” при решении терапевтических задач.

Авторы:

Карташова О.Л.

Киргизова С.Б.

Литература

- 1 Акатов А.К., Зуева В.С. Стафилококки. М., Медицина, 1983.
- 2 Башкина О.А., Бойко А.В., Красилова Е.В. и др. Способ санации респираторного тракта бактерионосителей. Патент № 2257223, 04.08.03.
- 3 Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М., Медицина, Екатеринбург, Изд. УрО РАН, 1999.
- 4 Бухарин О. В., Валышев А.В., Гильмутдинова Ф. Г. и др. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург, УрО РАН, 2006.
- 5 Бухарин О. В., Карташова О.Л., Киргизова С.Б., Потехина Л.П. Диагностическое значение персистентных характеристик стафилококков при бактерионосительстве. Журн. микробиол. 2007, 5:13-16.
- 6 Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я. Бактерионосительство (медико-экологический аспект). Екатеринбург, УрО РАН, 1996.
- 7 Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Карташова О.Л. Биология патогенных кокков. М., Медицина, Екатеринбург, Изд. УрО РАН, 2002.
- 8 Бухарин О. В., Чернова О.Л., Райцелис И.В. и др. Связь биологических свойств стафилококков с течением гнойных синуситов. Вестник оториноларингологии. 1998, 5:16.
- 9 Дерябин Д.Г. Способность к инаktivации факторов естественной резистентности в биологии и экологии стафилококков. Автореф. дис. д-ра. мед. наук. Челябинск, 1997.
- 10 Дерябин Д.Г. Стафилококки: экология и патогенность. Екатеринбург, УрО РАН, 2000.
- 11 Диагностика и санация стафилококковых бактерионосителей. Методические рекомендации. М., 2001.
- 12 Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. М., Медицина, 1990.
- 13 Димова С. Г. Динамика стафилококкового бактерионосительства у детей с респираторным аллергозом в условиях спелеотерапии. Автореф. дис. канд.

мед. наук. Оренбург, 1996.

- 14 Карташова О.Л., Норкина А.С., Чайникова И.Н. и др. Фенотипическая характеристика стафилококков и местный иммунитет при бактерионосительстве. Журн. микробиол. 2009, 4: 99-103.
- 15 Лобзин Ю. В., Добрица В. П., Цыган В. Н. Способ профилактики назофарингиального носительства патогенной микрофлоры. Патент № 2339389, 13.02.06.
- 16 Коленчукова О.А., Игнатова И.А., Смирнова С.В. Особенности микрофлоры слизистой оболочки носа у больных аллергическим риносинуситом. Вестник оториноларингологии. 2008, 5:33-35.
- 17 Маргелис Л. Роль симбиоза в эволюции клетки. М., Мир, 1983.
- 18 Матюшина С.Б. Роль факторов персистенции стафилококков при бактерионосительстве. Автореф. дис. канд. биол. наук. Оренбург, 1996.
- 19 Обголец А. А. Механизмы персистенции бактерий. Журн. микробиол. 1992, 4: 70-72.
- 20 Паршута Л. И. Особенности формирования микробного биоценоза слизистой носа у здоровых людей и стафилококковых бактерионосителей. Автореф. дис. канд. мед. наук. Оренбург, 1998.
- 21 Примак Т. Д., Эрдынеева Б. С. Способ лечения стафилококкового бактерионосительства в носоглотке. Патент № 2341273, 18.06.07.
- 22 Терновская Л.Н. Стафилококковое носительство. Методические рекомендации МЗ РСФСР. Свердловск, 1983.
- 23 Смирнова А.М., Трояшкин А.А., Падерина Е.М. Микробиология и профилактика стафилококковых инфекций. Л., Медицина, 1977.
- 24 Усвяцов Б.Я., Чернова О.Л., Матюшина С.Б. и др. Особенности формирования стафилококкового пейзажа слизистой носа у бактерионосителей разного типа. Журн. микробиол. 1994, Приложение: 48-51.
- 25 Шульга И.А. Фурункул носа. Автореф. дис. д-ра. мед. наук. Самара, 1996.
- 26 Чернова О.Л. Антилизозимная активность стафилококков, выделенных

- при бактерионосительстве. Автореф. дис. канд. биол. наук. Челябинск, 1989.
- 27 Чернова О.Л., Димова С.Г., Матюшина С.Б. и др. Способ санации стафилококковых бактерионосителей. Патент № 2100994, 10.01.98.
 - 28 Czuprynski C.J. Bacterial Evasion of Cellular Defense Mechanisms. *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogenes*/Ed.J.A.Roth.Washington, 1988:141-160.
 - 29 Margolis F.L. Carnosine in the primary of olfactory pathway. *Science*. 1974, V.184: 909-911.
 - 30 Lorenzen D.R., Dux F., Wolk U. et al. Immunoglobulin A1 protease, an exoenzyme of pathogenic *Neisseria*, is a potent inducer of proinflammatory cytokines. *J. Exp. Med.* 1999, 190: 1049 - 1058.
 - 31 Rao M.B., Tanksale A.M., Ghatge M.S. et al. Molecular and biotechnological aspects of microbial proteases. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1998, 62: 597-635.
 - 32 Prokesova L., Porwil-Bohr Z., Baran K. et al. Effect of metalloproteinase from *Staphylococcus aureus* on in vitro stimulation of human lymphocytes. *Immunol. Lett.* 1991, 27: 225-230.
 - 33 Prokesova L., Potuznikova B., Potempa J. et. al. Cleavage of human immunoglobulins by serine proteinase from *Staphylococcus aureus*. *Immunol. Lett.* 1992, 31: 259-265.
 - 34 Wenzel R. P., Perl T. M. The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection. *J. Hosp. Infect.* 1995, V. 31, 1: 13-24.